Aus der Abteilung für Experimentelle Anaesthesiologie
des Institutes für Anaesthesiologie der Universität Düsseldorf
(Leiter: Prof. Dr. med. J. O. Arndt)

Die Wirkung von Dihydroergotamin auf Niere und Kreislauf in Abhängigkeit vom Innervierungszustand des Herzens – Eine Studie an wachen und narkotisierten Hunden –

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Martina Seith

1982

Aus der Abteilung für Experimentelle Anaesthesiologie
des Institutes für Anaesthesiologie der Universität Düsseldorf
(Leiter: Prof. Dr. med. J. O. Arndt)

Die Wirkung von Dihydroergotamin auf Niere und Kreislauf in Abhängigkeit vom Innervierungszustand des Herzens – Eine Studie an wachen und narkotisierten Hunden –

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Martina Seith

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Arndt

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Sandmann

Dissertationsdruck Johannes Krause
7800 Freiburg, Werthmannplatz 2 (Universitätsbibliothek)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung 1
2. Methodik 3
   2.1 Material 3
   2.2 Chirurgische Maßnahmen 3
   2.3 Meßdaten 3
      2.3.1 Kreislaufparameter 3
      2.3.2 Urinfluß, glomeruläre Filtrationsrate und Nierenblutfluß 4
      2.3.3 Elektrolytausscheidung 4
      2.3.4 Meßverfahren und Rechnungen 4
   2.4 Versuchsablauf 5
   2.5 Datenanalyse 6
3. Ergebnisse 7
   3.1 Kreislauf- und Nierenwirkung von Dihydroergotamin 7
   3.2 DHE-Wirkung und zentraler Venendruck 10
   3.3 DHE-Wirkung bei denerviertem Herzen 15
4. Diskussion 17
5. Zusammenfassung 19
6. Literaturverzeichnis 21

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535703_0004

1. Einleitung und Fragestellung

Die bevorzugte venenkonstriktorische Wirkung von Dihydroergotamin (DHE) wurde 1972 von Nordenfeldt und Mellander und 1977 von Laube, Reichelt und Arndt untersucht. In beiden Arbeiten wurde am Menschen durch Venenverschlußplethysmographie eine starke Abnahme des Blutvolumens aus der quergestreiften Muskulatur festgestellt, die ohne nennenswerte Effekte am arteriellen Blutdruck mit einem starken Anstieg des zentralen Venendruckes einherging. Demnach ist davon auszugehen, daß Dihydroergotamin über eine Umverteilung von Blutvolumen aus den extrathorakalen Venengebieten den Dehnungszustand des Herzens erhöht.

Nun führen Zunahmen des Füllungszustandes der intrathorakalen Gefäßabschnitte wie durch Bluttransfusion, Unterdruckbeatmung, Übergang vom Stehen zum Liegen, Körperimmersion in ein thermoindifferentes Wasserbad wie auch Schwerelosigkeit unter anderem regelmäßig zu Diuresen, während bei den gegenteiligen Maßnahmen wie Aderlaß, Orthostase und Überdruckbeatmung regelmäßig Antidiuresen auftreten (Zusammenfassende Darstellung Gauer, Henry und Sieker, 1961).

Gauer und Henry deuten diesen Effekt als Ausdruck eines über dehnungsempfindliche Mechanorezeptoren in den Vorhöfen des Herzens ausgehenden blutvolumenregulatorischen Reflexes, denn sie konnten zeigen, daß Dehnung des linken Vorhofes beim Hund eine Diurese auslöst, die durch Kälteblock der Vagusnerven unterdrückt wird (Henry, Gauer und Reeves, 1956).

Auf der Basis dieser Vorstellung ist deshalb zu erwarten, daß auch eine durch Dihydroergotamin induzierte Umverteilung des Blutvolumens ebenfalls auf reflektorischem Wege vom Herzen aus die Harnausscheidung steigert, eine Frage, die nach bestem Wissen bisher noch nicht aufgeworfen wurde.

Die im Folgenden zu betrachtenden Versuche gingen von dieser These aus. Es kam hier darauf an, zunächst am Hund die Kreislaufwirkung von Dihydroergotamin, insbesondere im Hinblick auf seine Wirkung auf den zentralen Venendruck zu überprüfen und dabei die Ausscheidungs- und Durchblutungsverhältnisse der Niere mit in Betracht zu ziehen.

Es wird sich zeigen, daß Dihydroergotamin am narkotisierten wie auch am wachen Hund bei intakter Herzinnervation nur dann eine Diurese auslöst, wenn der zentrale Venendruck dabei ansteigt, daß aber dieser Effekt trotz ansteigenden zentralen Venendruckes ausbleibt, wenn das Herz temporär denerviert wird. Die durch Dihydroergotamin induzierbare Diurese ist also reflektorischer Natur und wird über das innervierte Herz vermittelt.

2. Methodik

2.1 Material

Die Ergebnisse stammen von sieben Hündinnen mit einem Gewicht zwischen 15 und 30 kg. 15 der 24 Versuche wurden in Chloralose-Narkose bei Spontanatmung durchgeführt (Initial-Dosis: 80 mg/kg Körpergewicht, Erhaltungsdosis: 25 mg/kg/h). Für die Versuche im Wachzustand wurden die Tiere so abgerichtet, daß sie für die mehrere Stunden dauernden Versuche ungefesselt in Seitenlage ausharrten. Dies nahm bei täglichen Abrichtungssitzungen im allgemeinen vier Wochen in Anspruch.

2.2 Chirurgische Maßnahmen

Zur direkten Blutdruckmessung und zur Entnahme von Blut wurden zwei bis vier Wochen vor Beginn der Versuche beidseitig Karotisschlingen angelegt. Gleichzeitig wurde eine Episiotomie durchgeführt, um für die Sammlung des Urins das Einführen eines Dauerkatheters zu erleichtern.
Da für einen Teil der Versuche das Herz denerviert werden sollte mußten Perikardkatheter gelegt werden: nach Thorakotomie im vierten ICR links wurden zwei weiche Silikon-Kautschuk-Katheter wasserdicht ins Perikard eingenäht. Diese Katheter wurden nach subkutanem Verlauf zwischen den Schulterblättern herausgeführt. Die Operation fand in Chloralose-Narkose mit kontrollierter Beatmung statt. Nach schichtweisem Verschluß des Thorax wurde der Pneumothorax über eine Drainage im siebten ICR abgesaugt, so daß die Tiere wieder spontan atmen konnten.

2.3 Meßdaten

2.3.1 Kreislaufparameter

Der arterielle Druck, der venöse Blutdruck und die Herzfrequenz wurden fortlaufend registriert.
Die Blutdruckmessung erfolgte direkt elektromagnetisch (Statham P 25 GB, bzw. P 23 DB gage) über flüssigkeitsgefüllte Katheter,

für den arteriellen Druck nach Punktion einer Arteria carotis communis, für den Druck im rechten Vorhof über einen von der Vena saphena aus vorgeschobenen Katheter. Da es bei der Auswertung besonders auf den Druck im rechten Vorhof während der Diastole ankam, wurde über eine Torschaltung die v-Welle getrennt registriert. Die Herzfrequenz wurde mittels eines EKG-gesteuerten Kardiotachometers gemessen.

2.3.2 Urinfluß, glomeruläre Filtrationsrate und Nierenblutfluß

Eine Urinsammelperiode betrug jeweils 15 min. Am Ende einer Periode wurde die Blase mit 20 ml Aqua bidest. und 50 ml Luft gespült und unter leichtem Druck entleert.
Die glomeruläre Filtrationsrate und der Nierenblutfluß wurden unter Dauerinfusion von PAH- und Inulin-Lösung folgendermaßen bestimmt: vor Versuchsbeginn erhielten die Tiere eine Bolusinjektion von 50 ml einer 20 %igen PAH-Lösung (Nephrotest, BAG, Lich) und einer 10 %igen Inulin-Lösung (Inutest, Laevosan Gesellschaft, Luz, Donau). Bis zum Versuchsende wurde eine Dauerinfusion der genannten Lösung in einer 0,9 %igen NaCl-Lösung gegeben, wobei 1,5 ml/min infundiert wurden.

2.3.3 Elektrolytausscheidung

Natrium- und Kaliumkonzentrationen im Blut und im Urin wurden mit dem Flammenphotometer Eppendorf bestimmt (mäq/l).

2.3.4 Meßverfahren und Rechnungen

Die einzelnen Meßparameter wurden wie folgt gemessen und ausgerechnet:

Urinfluß : gemessen wurde das Minutenvolumen
V = ml/min

Osmolarität: Die Osmolarität von Plasma und Urin wurden im Osmometer Knaur gemessen.
mOsmol/l

Aus diesen Größen wurden osmotische Clearance, Freiwasserclearance, U/P-Ratio und Elektrolytausscheidung folgendermaßen ausgerechnet:

Osmotische Clearance: $C_{osm.} = \frac{O_u \times V}{O_P}$

Freiwasserclearance: $C_{H_2O} = V - C_{osm.}$

U/P-Ratio: $U/P = \frac{O_u}{O_P}$

Na/K-Ausscheidung: $\frac{mäg \times V}{l} = mval/min$

2.4 Versuchsablauf

Das Einbringen der verschiedenen Gefäßkatheter und die Einführung des Blasenverweilkatheters nahm im allgemeinen etwa 30 min. in Anspruch. Danach wurde ungefähr eine Stunde zugewartet, bis die Kreislaufparameter und der Urinfluß bei den jeweils in linker Seitenlage verharrenden Tieren etwa gleichblieben. Nach einer weiteren Kontrollperiode von 2 - 3 Sammelperioden, die jeweils 15 min. betrugen, begannen die eigentlichen Versuche, die nach drei verschiedenen Prinzipien durchgeführt wurden:

1. Fünf narkotisierte Tiere erhielten nach der Kontrollperiode 7,5 gamma/kg Körpergewicht Dihydroergotamin über fünf min. intravenös infundiert, dann nach vier Sammelperioden, d.h. also nach einer Stunde anhaltender Dihydroergotamin-Wirkung Nitroglycerin, 5 gamma/kg/min, mit dem Ziel, den durch DHE induzierten Anstieg des zentralen Venendruckes umzukehren.
   Die gleichen Versuche wurden an drei wachen Hunden durchgeführt.

2. An vier wachen Hunden wurde Dihydroergotamin, 7,5 gamma/kg Körpergewicht, über fünf min. infundiert, der zu erwartende Anstieg des zentralen Venendruckes jedoch durch einen gleichzeitigen kontrollierten Aderlaß verhindert. Das entnommene Blutvolumen wurde dann nach vier Sammelperioden, d.h. also nach einer Stunde retransfundiert.
3. Um den Zusammenhang zwischen Herzinnervation und Urinfluß zu überprüfen, wurde schließlich an fünf Hunden in Chloralose-Narkose und an einem wachen Hund die Herz- und Kreislauf-, wie auch die Nierenfunktion unter vier verschiedenen Bedingungen verfolgt:
   a. während einer Kontrollperiode bei intakter Herzinnervation,
   b. bei denerviertem Herzen,
   c. bei denerviertem Herzen plus Dihydroergotamin, 7,5 gamma/kg Körpergewicht, und schließlich
   d. während der Nachkontrolle nach Aufheben des Leitungsblockes.

2.5 Datenanalyse

Die Effekte von Dihydroergotamin wurden zunächst im Zeitverlauf verfolgt, dann die Änderungen zwischen den gemittelten Werten der jeweiligen Urinsammelperioden für die einzelnen Versuchsphasen gegenüber der Kontrolle errechnet und mit dem Student-T-Test für gepaarte Daten zum 5 %-Niveau auf Signifikanz getestet. Die Anwendung dieses Testverfahrens erschien erlaubt, weil jeweils Änderungen am gleichen Tier vom gleichen Versuchstag in Betracht gezogen wurden.

3. Ergebnisse

3.1 Kreislauf- und Nierenwirkung von Dihydroergotamin

Dihydroergotamin bewirkte ausnahmslos eine Diurese, und zwar am wachen wie auch am narkotisierten Hund. Der Zeitverlauf dieses Effektes wie auch seine Umkehrbarkeit durch eine nachfolgende Drucksenkung mit Nitroglycerin sei zunächst am Beispiel eines wachen Hundes in Abb. 1 erläutert: Nach Injektion von Dihydroergotamin steigt schon während der ersten Sammelperiode der Urinfluß an und verbleibt während der nachfolgenden vier Sammelperioden, d.h. also über einen Zeitraum von einer Stunde auf einem gegenüber der Kontrolle deutlich erhöhtem Niveau. Unter Infusion von Nitroglycerin fällt dann schließlich der Urinfluß deutlich auf etwa die Ausgangswerte wieder ab. Diese Harnausscheidungsänderungen sind mit gleichgerichteten Effekten auf den zentralen Venendruck, andeutungsweise auch den arteriellen Mitteldruck, vor allem aber auch der PAH- und Inulin-Clearance verbunden. Das Ausmaß der Wirkung von Dihydroergotamin auf die verschiedenen Parameter wird in Abb. 2 deutlich. Hier wurden für die renalen Ausscheidungsverhältnisse wie auch für die Inulin-Clearance die gemittelten Werte der gesamten Kontrollperiode denen nach der Injektion von Dihydroergotamin (im allgemeinen vier Sammelperioden) gegenübergestellt. Bis auf die Kalium-Ausscheidung nehmen alle Parameter stark und statistisch signifikant zu.
Danach fürht also Dihydroergotamin unter Anstieg der Kreislaufdrücke, des renalen Plasmaflusses und der glomerulären Filtrationsrate zu einer starken Diurese und Natriurese.

Abbildung 1:

Wirkung von Dihydroergotamin und Nitroglycerin auf Niere und Kreislauf.

Wacher Hund, 30 kg, Einzelbeispiel

Zu beachten ist der Anstieg des Urinflusses, der verschiedenen Clearance-Werte, der PAH- und Inulin-Clearance sowie des zentralvenösen und arteriellen Druckes nach DHE und deren Abfall nach Nitroglycerin.

DHE bewirkt also eine Zunahme der exkretorischen Nierenfunktion und der renalen Durchströmungsverhältnisse, Effekte, die durch Nitroglycerin umzukehren sind.

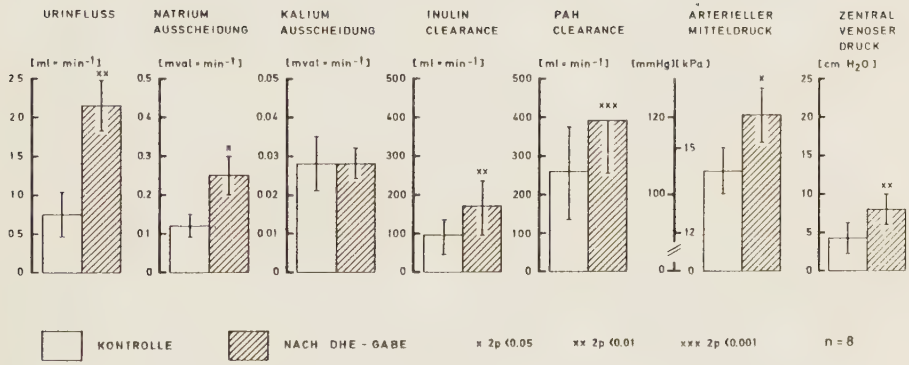

Abbildung 2:

Wirkung von Dihydroergotamin (DHE) auf Niere und Kreislauf. Mittelwerte (± SE) von acht Versuchen an acht Hunden in Chloralose-Narkose bei Spontanatmung. Gemittelt wurden jeweils vier Sammelperioden der Kontrolle und nach DHE-Gabe.
DHE-Dosis: 7,5 gamma/kg Körpergewicht
Dihydroergotamin steigert bei Konstantbleiben der K-Ausscheidung unter Anstieg der Inulin- und PAH-Clearance sowie der Blutdrücke die Urin- und Natrium-Ausscheidung um das Mehrfache.

3.2 DHE-Wirkung und zentraler Venendruck

Um der Ursache der diuretischen Wirkung von Dihydroergotamin auf die Spur zu kommen, wurde nun zunächst versucht, nach voller Entwicklung des DHE-Effektes seine Wirkung auf die Drücke im Kreislauf durch Nitroglycerin aufzuheben. Das Ergebnis von fünf entsprechenden Versuchen ist im Zeitverlauf in Abb. 3 wiedergegeben. Man erkennt hier wiederum deutlich den starken Dihydroergotamin-Effekt, der lediglich auf die Kalium-Ausscheidung keine statistisch signifikante Wirkung hat. Von besonderer Wichtigkeit ist aber, daß mit dem durch Nitroglycerin bewirktem Abfall des zentralen Venendruckes wie auch des arteriellen Druckes die renalen Effekte von DHE in deutlichem zeitlichen Zusammenhang zur Nitroglycerin-Therapie umgekehrt werden.

Die Gegenläufigkeit von Nitroglycerin und Dihydroergotamin bestätigen sich auch an drei wachen Hunden, deren Ergebnisse im Einzelnen in Abb. 4 zusammengestellt wurde. Auch hier ist deutlich, daß parallel mit der Druckerhöhung im Kreislauf die Nierenfunktion unter Dihydroergotamin zunächst gesteigert wird und in der nachfolgenden Versuchsperiode unter Nitroglycerin wieder abfällt.

Das Ergebnis dieser Versuche läßt also vermuten, daß die Niereneffekte von Dihydroergotamin in Zusammenhang mit seiner Wirkung auf die Drücke im Kreislauf stehen.

Dieser Verdacht bestätigt sich nun weiter, wenn man DHE so mit einem Aderlaß kombiniert, daß der zu erwartende Anstieg der Kreislaufdrücke gerade verhindert wird. In Abb. 5 sind vier derartige Versuche an vier wachen Hunden dargestellt, und es ist deutlich, daß hier in der Kombination von DHE und Aderlaß keine Diurese auftritt, während in der abschliessenden Phase nach Retransfusion des entnommenen Blutes unter Anstieg der Kreislaufdrücke der Harnfluß wieder deutlich ansteigt.

Die Ergebnisse der Versuche Dihydroergotamin/Nitroglycerin und Dihydroergotamin/Aderlaß ergänzen sich also insofern, daß die diuretische Wirkung von Dihydroergotamin sofort aufhört oder gar nicht erst eintritt, wenn der zentrale Venendruck gesenkt oder von vornherein niedrig gehalten wird.
Die Tatsache ist als weiterer Hinweis auf die Verknüpfung der DHE-Wirkung auf die Kreislaufdrücke mit dem Niereneffekt von Dihydroergotamin zu werten.

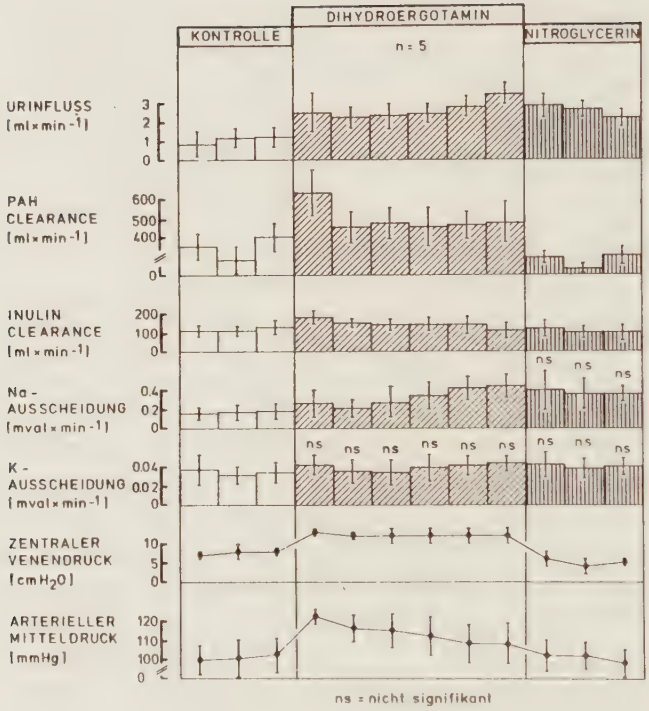

Abbildung 3:

Wirkung von Dihydroergotamin und Nitroglycerin auf Niere und Kreislauf im Zeitverlauf. Mittelwerte aus fünf Versuchen an fünf Hunden in Chloralose-Narkose bei Spontanatmung.
DHE-Dosis: 7,5 gamma/kg, Nitroglycerin-Dosis: 5 gamma/kg/min
Bis auf die Kalium-Ausscheidung steigen alle Parameter unter DHE-Wirkung an und fallen unter der nachfolgenden Nitroglycerin-Infusion wieder ab.
DHE bewirkt also regelmäßig eine Zunahme der exkretorischen Nierenfunktion wie auch der renalen Durchströmungsverhältnisse bei erhöhten Blutdrücken. Nitroglycerin kehrt diese Effekte um.

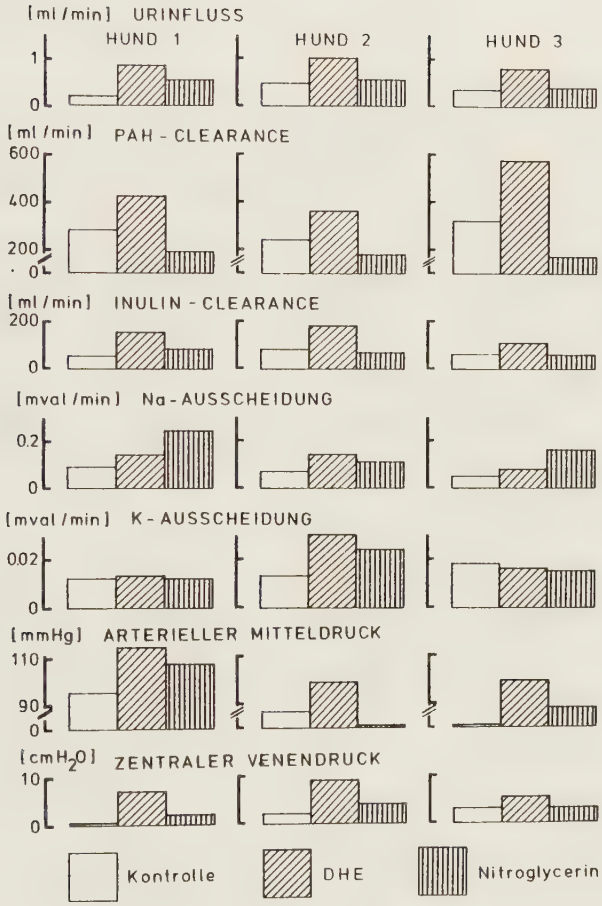

Abbildung 4:

Wirkung von Dihydroergotamin auf Niere und Kreislauf im Vergleich mit einer nachfolgenden Behandlung mit Nitroglycerin. Beobachtung an drei wachen Hunden. Gemittelte Werte von jeweils drei Sammelperioden.

DHE-Dosis: 7,5 gamma/kg, Nitroglycerin-Dosis: 5 gamma/kg/min. Die unter DHE auftretenden Effekte werden bis auf die gesteigerte Natrium-Ausscheidung durch Nitroglycerin umgekehrt. Dihydroergotamin hat also den gleichen Effekt am wachen wie am narkotisierten Tier, der durch Nitroglycerin umgekehrt wird.

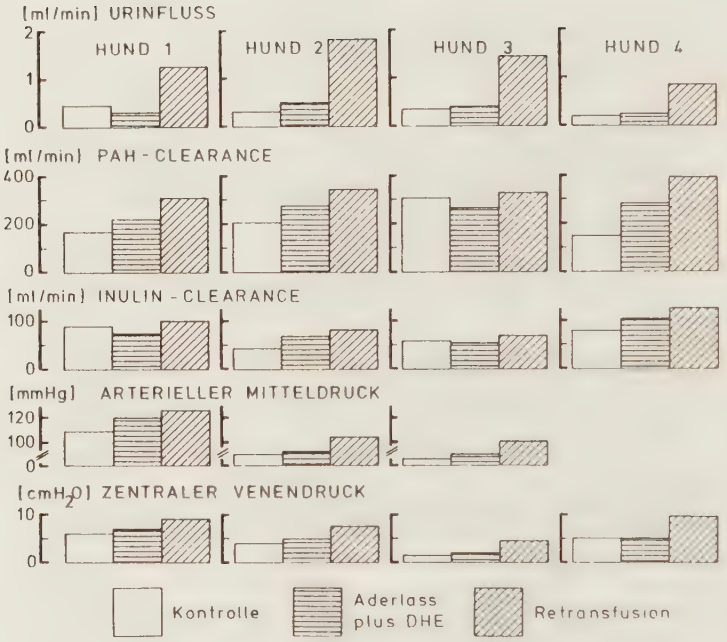

Abbildung 5:

Wirkung von Dihydroergotamin in Kombination mit einem Aderlaß und nach Retransfusion des entnommenen Blutes.
Beobachtung an vier wachen Hunden. Gemittelte Werte von jeweils drei Sammelperioden.
DHE-Dosis: 7,5 gamma/kg, der Aderlaß (in der Regel 5 ml/kg) wurde so bemessen, daß der erwartete Anstieg des zentralen Venendruckes gerade verhindert wurde.
Bei gleichbleibendem zentralen Venendruck hat DHE keinen Einfluß auf die Nierenfunktion, während die DHE-Wirkung nach Retransfusion des entnommenen Blutes deutlich zu sehen war. Demnach ist dem durch DHE induziertem Anstieg des zentralen Venendruckes eine auslösende Rolle für die renalen Effekte von DHE zuzuweisen.

3.3 DHE-Wirkung bei denerviertem Herzen

Obwohl die renalen Effekte mit hoher Wahrscheinlichkeit Folge der Wirkung von DHE auf die Drücke im Kreislauf ist, erlauben die bisher besprochenen Versuche noch keine Aussage darüber, ob hier die Erhöhung des zentralen Venendruckes vom Herzen her auf die Niere einwirkt oder aber ob der gleichzeitig erhöhte arterielle Blutdruck auf direktem Wege oder reflektorisch über die Baroreflexe die renale Wirkung vermittelt.

Um diese Frage zu entscheiden, wurde in zusätzlichen Versuchen das Herz durch Instillation von Procain in die Perikardhöhle selektiv und komplett denerviert und DHE bei denerviertem Herzen gegeben.
Das Ergebnis dieser vier Versuche, dargestellt in Abb. 6, ergab ein einheitliches Muster: Zunächst fiel in allen vier Versuchen bei denerviertem Herzen der Urinfluß unter leichtem Anstieg des zentralen Venendruckes ab. Von besonderer Wichtigkeit war aber schließlich, daß bei denerviertem Herzen DHE trotz weiteren Anstiegs des zentralvenösen Druckes in keinem Fall eine Diurese, sondern im Gegenteil sogar eine Antidiurese auslöste und daß erst nach Aufheben der Leitungsblockade, also nach Reinnervation des Herzens, die erwartete Diurese zum Vorschein kam. Demnach ist das innervierte Herz Ursache der durch Dihydroergotamin induzierbaren Diurese und Natriurese.

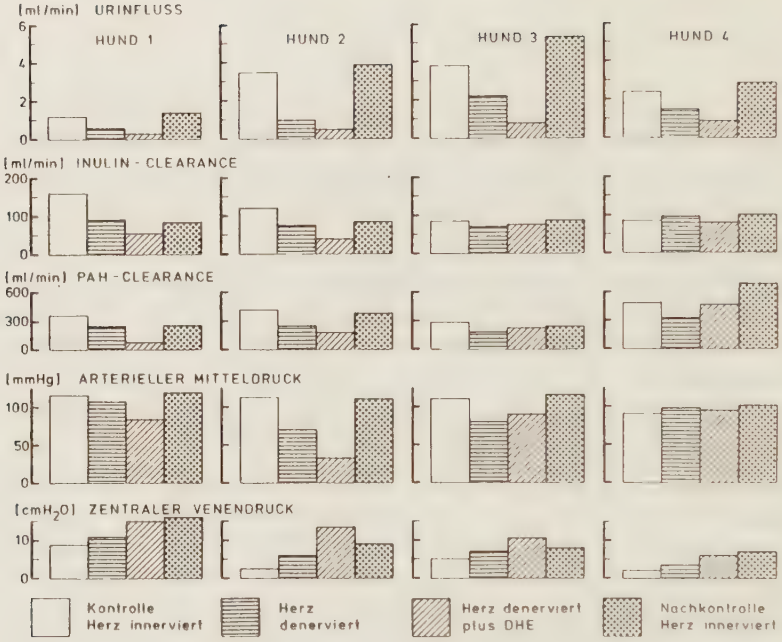

Abbildung 6:

Wirkung von Dihydroergotamin auf Niere und Kreislauf bei denerviertem und innerviertem Herzen.

Beobachtung an vier Hunden in Chloralose-Narkose bei Spontanatmung. Das Herz wurde durch Instillation von Procain (1 %ig, ca. 30 ml) in die Perikardhöhle selektiv und komplett denerviert.

Gemittelte Werte von jeweils drei Sammelperioden.

DHE-Dosis: 7,5 gamma/kg.

Trotz Anstiegs des zentralen Venendruckes löst DHE bei denerviertem Herzen und unsystematischem Verhalten der PAH-und Inulin-Clearance und des arteriellen Blutdruckes eine Antidiurese aus, während die erwartete Diurese erst nach Reinnervation des Herzens (Ausspülen des Procains mit NaCl) hervortritt.

Demnach ist die diuretische Wirkung von Dihydroergotamin an die Intaktheit der Herzinnervation geknüpft und muß als reflektorisch gedeutet werden.

4. Diskussion

Dihydroergotamin, dessen bevorzugte venenkonstriktorische Wirkung durch plethysmographische Studien am Menschen zweifelsfrei belegt ist (Nordenfeldt und Mellander, 1972; Laube, Reichelt und Arndt, 1977), löst also an narkotisierten wie auch an wachen Hunden unter Anstieg des zentralen Venendruckes unter Zunahme der glomerulären Filtrationsrate und des renalen Plasmaflusses eine ausgeprägte Diurese und Natriurese aus. Diese renalen Effekte sind mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht Ausdruck einer direkten Nierenwirkung etwa in Zusammenhang mit der lytischen Wirkung von Dihydroergotamin an alpha-adrenergen Rezeptoren, sondern sie stehen vielmehr in ursächlichem Zusammenhang mit der DHE-Wirkung auf den zentralen Venendruck. Dafür spricht, daß die renalen Effekte von Dihydroergotamin prompt umzukehren sind, wenn seine Wirkung auf den zentralen Venendruck durch eine Infusion von Nitroglycerin, bzw. durch einen Aderlaß verhindert wird.
Daraus läßt sich schließen, daß die Steigerung des zentralvenösen Druckes, die in erster Annäherung als Zeichen einer verstärkten Herzfüllung anzusehen ist, die entscheidende Rolle beim Zustandekommen der renalen Effekte spielt. Dies beweisen die Versuche bei denerviertem Herzen, denn unter diesen Bedingungen löst DHE trotz Anstiegs des zentralen Venendruckes bei unsystematischem Verhalten des arteriellen Druckes keine Diurese, sondern im Gegenteil sogar eine geringfügige Antidiurese aus.
Durch die perikardiale Lokalanaesthesie mit 1 %igem Procain wird das Herz selektiv und komplett, d.h. afferent wie efferent denerviert (Arndt, Pasch, Samodelov und Wiebe, 1981; Samodelov, Pohl und Arndt, 1982). Des weiteren führt Denervierung des Herzens durch Perikardanaesthesie schließlich trotz unsystematischer Effekte auf den arteriellen Blutdruck und die Herzfrequenz zu starken Abnahmen der renalen Druchströmungsverhältnisse wie auch der renalen Wasser- und Elektrolytausscheidung (Gussor und Stühmeier, 1980; Frings und Freiburg, 1980). Da die selektive Ausschaltung efferent-vagaler Herzantriebe die

Nierenfunktion nicht beeinflußt und ein selektiver Ausfall efferent-sympathischer Antriebe vermutlich ebensowenig nierenwirksam ist, muß man die renalen Effekte der perikardialen Lokalanaesthesie wie auch die Blockierung der diuretischen und natriuretischen Wirkung von DHE mit dem Ausfall von Herzafferenzen, also der Elimination des Herzens als Reflexzone in ursächlichen Zusammenhang bringen.
Unter diesem Blickwinkel kommen in erster Linie die dehnungsempfindlichen Mechanorezeptoren des Herzens als Vermittler der Wirkung von Dihydroergotamin in Betracht, diese sind vorwiegend in den Herzvorhöfen und in den vorhofnahen Venen lokalisiert und werden von Henry und Gauer als Meßfühler des Diurese-Reflexes betrachtet. Auslösendes Moment ist demnach mit großer Wahrscheinlichkeit die venenkonstriktorische Wirkung von Dihydroergotamin, die zu einer Umverteilung von Blutvolumen aus den extrathorakalen Abschnitten des Kapazitätsgefäßgebietes zugunsten der intrathorakalen Zirkulation führt, wodurch sich der Anstieg des zentralen Venendruckes zwanglos erklären läßt. Dadurch werden die dehnungsempfindlichen Mechanorezeptoren des Herzens erregt, und sie beeinflussen dann schließlich auf reflektorischem Wege die renale Wasser- und Elektrolyt-Ausscheidung. Ob und inwieweit die Änderung der exkretorischen Nierenfunktion Folge der sie begleitenden starken Anstiege des renalen Plasmaflusses bzw. der glomerulären Filtrationsrate sind, sei dahingestellt. Auf Grund der eigenen Beobachtungen ist zwar eine kausale Verknüpfung zwischen beiden wahrscheinlich, nicht aber notwendigerweise zwingend; denn es gibt Hinweise dafür, daß der Diurese-Reflex von Gauer und Henry auch unabhängig von der renalen Durchströmung, sogar bei denerviertem Nieren funktioniert (Carswell, Hainsworth and Ledsome, 1970).
Doch ungeachtet der Frage, wie die diuretische und natriuretische Wirkung von DHE auf der afferenten Seite letzlich zustande kommt, belegen die hier vorgestellten Versuche, daß DHE auf reflektorischem Wege über Vermittlung des innervierten Herzens eine starke Diurese und Natriurese mit einer begleitenden Zunahme des renalen Plasmaflusses und der glomerulären Filtrationsrate auszulösen vermag.

5. Zusammenfassung

Bekanntermaßen besteht zwischen Herz und Niere eine reflektorische Verbindung derart, daß Dehnungszunahmen des Herzens, insbesondere der Vorhöfe, Diuresen, umgekehrt aber Dehnungsabnahmen Antidiuresen auslösen. Es stellte sich deshalb die Frage, ob Dihydroergotamin (DHE), dessen venenkonstriktorische Wirkung zweifelsfrei belegt ist, über eine Umverteilung von Blutvolumen aus den extrathorakalen Gefäßabschnitten zugunsten der intrathorakalen Zirkulation den Dehnungszustand des Herzens erhöht und dadurch ebenfalls auf reflektorischem Wege diuretisch wirkt.

In der vorliegenden Arbeit wurde an narkotisierten (Chloralose-Narkose), spontanatmenden und auch an wachen Hunden die Wirkung von Dihydroergotamin (7,5 gamma/kg) auf Kreislauf (zentraler Venendruck, arterieller Druck und Herzfrequenz) und Niere (renaler Plasmafluß, glomeruläre Filtrationsrate und Urinfluß) untersucht, und zwar bei innerviertem Herzen wie auch nach temporärer Denervierung des Herzens durch Instillation von Procain (1 %ig) in die Perikardhöhle durch zwei weiche Silikon-Kautschuk-Katheter.

1. An wachen wie auch an narkotisierten Tieren mit intakter Herzinnervation bewirkte Dihydroergotamin unter Anstieg des zentralvenösen Druckes um 3 cm H_2O ($\pm$ 1,5 cm H_2O) sowie Erhöhung des arteriellen Druckes und der PAH- und Inulin-Clearance starken Anstieg der Diurese um 2 ml/min ($\pm$ 0,3 ml/min) und der Natriurese um 0,13 mval/min ($\pm$ 0,05 mval/min).
2. Dieser Effekt wird umgekehrt, wenn der zentrale Venendruck durch eine Nitroglycerin-Infusion gesenkt wird, oder unterdrückt, wenn der Anstieg des zentralvenösen Druckes durch einen kontrollierten Aderlaß gerade verhindert wird; erst nach Retransfusion des entnommenen Blutes kommt die erwartete Diurese zum Vorschein.
3. Bei denerviertem Herzen, d.h. nach Elimination des Herzens als Reflexzone, hatte Dihydroergotamin trotz Anstiegs

des zentralen Venendruckes bei unsystematischem Verhalten des arteriellen Druckes keine Diurese, sondern im Gegentiel sogar eine Antidiurese zur Folge. Der erwartete Anstieg des Urinvolumens zeigte sich erst nach Aufheben des Leitungsblocks, also nach Reinnervation des Herzens. Demnach ist die diuretische Wirkung von Dihydroergotamin mit der Herzinnervation verknüpft und muß als reflektorisch gedeutet werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde also bewiesen, daß Dihydroergotamin den zentralen Venendruck erhöht und auf reflektorischem Wege über Vermittlung des innervierten Herzens eine starke Diurese und Natriurese mit einer begleitenden Zunahme des renalen Plasmaflusses und der glomerulären Filtrationsrate auszulösen vermag.

6. Literaturverzeichnis

1. Arndt, J.O., Reineck, H. und Gauer, O.H.
Ausscheidungsfunktion und Hämodynamik der Nieren bei Dehnung des linken Vorhofes am narkotisierten Hund.
Pflügers Archiv, ges. Physiol. 277, 1-15 (1963)

2. Arndt, J.O., Pasch, U., Samodelov, L.F. und Wiebe, H.
Reversible Blockade of myelinated and non-myelinated cardiac afferents in cats by instillation of procain into the pericardium.
Cardiovasc. Res. Volume XV, No. 2, 61-67 (1981)

3. Carswell, F., Hainsworth, R. and Ledsome, J.R.
The effect of left atrial distension upon urin flow from the isolated perfused kidney.
Q. Jl exp. Physiol. 55, 173-182 (1970)

4. Freiburg, N. und Frings, F.
Nierendurchblutung, glomeruläre Filtrationsrate und Ausscheidungsfunktion der Niere unter perikardialer Lokalanaesthesie beim Hund.
Dissertation an der Universität Düsseldorf (1980)

5. Freis, E.D., Stanton, J.R., Litter, J., Culbertson, J.W., Halperin, M.H., Moister, F.C. and Wilkins, R.W.
The haemodynamic effects of hypotensive drugs in men. II. Dihydroergocornine
J clin Invest. 28, 1387-1402 (1949)

6. Gauer, O.H., Henry, J.P. and Sieker, H.O.
Cardiac receptors and fluid volume control.
Progr. in Cardiovasc. Diseases, Vol.IV, No.1 (1961)

7. Gauer, O.H., Henry, J.P., Sieker, H.O. and Wendt, W.E.
The effect of negative pressure breathing on urine flow.
J clin Invest. 33, 287 (1954)

8. Gussor, U. und Stühmeier, K.D.
Der Einfluß der reversiblen kardialen Denervierung auf die renale Flüssigkeitsausscheidung an wachen und narkotisierten Hunden.
Dissertation an der Universität Düsseldorf (1980)

9. Henry, J.P., Gauer, O.H. and Reeves , J.L.
Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow.
Circulation Research, Volume IV, 85-90 (1956)

10. Henry, J.P., Gauer, O.H. and Sieker, H.O.
The effect of moderate changes in blood volume on left and right atrial pressures.
Circulation Research, Volume IV, 91-94 (1956)

11. Laube, L., Reichelt, W. und Arndt, J.O.
Vergleichende Untersuchung über die Venenwirksamkeit des ADH-Abkömmlings Ornithin-8-Vasopressin sowie von Dihydroergotamin am kreislaufgesunden Menschen.
Herz Kreisl. 9, Nr. 5, 295-302 (1977)

12. Ledsome, J.R., Linden, R.J. and O'Connor, W.J.
The mechanism by which distension of the left atrium produces diuresis in anaesthetized dogs.
Journ. Physiol. 159, 87-100 (1961)

13. Linkenbach, H.J., Eckert, P. und Gauer, O.H.
Nachweis eines diuretischen Faktors im menschlichen Serum während der durch Expansion des intrathorakalen Blutvolumens ausgelösten Diurese.
Pflügers Archiv 293, 107-114 (1967)

14. Nordenfeldt, I. and Mellander, S.
Central haemodynamic effects of Dihydroergotamin in patients with orthostatic hypotension.
Acta med. scand. Vol. 191, 115-120 (1972)

15. Samodelov, L.F., Pohl, M. and Arndt, J.O.
Reversible Blockade of cardiac efferents with procaine instilled into the pericardium of cats.
Cardiovasc. Res. Volume IVI, No. 4, 187-193 (1982)

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Joachim O. Arndt für die Überlassung des Themas und für die Anregungen bei der Durchführung der Experimente und der Fertigstellung der Arbeit.

Zu besonderem Dank bin ich Frau M. Wegner verpflichtet, die mir bei der Vorbereitung und Durchführung der Versuche sowie bei der Versorgung der Hunde tatkräftig zur Seite stand.

Weiterhin danke ich Frau E. Pütz und Frau A. Nebert für die Laborarbeiten und die Fertigstellung der Zeichnungen und Fotos.

Auch Herrn Krossa möchte ich danken für die Hilfe bei der technischen Durchführung der Versuche.

Lebenslauf

Name		: Seith
Vorname		: Martina
Geb.-Datum		: 10. Mai 1954
Geb.-Ort		: Reichenbach/Vogtland
Eltern		:
	Mutter	: Margot Seith, geb. Stephan Beruf: Schneiderin
	Vater	: Rudolf Seith Beruf: Elektriker
Ausbildungsweg		: 1960 - 1964 Volksschule
		1964 - 1969 Realschule Abschluß: Mittlere Reife
		1969 - 1972 Drogistenlehre Abschluß: Drogistengehilfenbrief
		1973 - 1975 Kolleg des zweiten Bildungsweges Abschluß: Hochschulreife
		1976 - 1982 Medizinstudium an der Universität Düsseldorf
		Abschluß: Staatsexamen